Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Rostock.
(Direktor: Professor Dr. E. Keeser.)

Zur Pharmakologie des Magnesiums und Calciums.

(Ein Beitrag zur Frage des Jonenantagonismus.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Theodor Nelle
aus Thale.

ROSTOCK
Druck von Winterbergs Buchdruckerei
1931.

Referent: Professor Dr. Keeser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter gewidmet.

Die Wirkungsweise der Anionen und Kationen in unserem Organismus ist durch eingehende Untersuchungen in den letzten Jahren weitgehend geklärt worden. Wir haben es hierbei einerseits mit Wirkungen auf den physikalischen Zustand der Körperkolloide zu tun, wie Quellung, Viskosität, osmotischen Druck, Dispersität u. a. m., andererseits mit spezifischen Wirkungen, welche durch ihre für das einzelne Ion charakteristische Art als chemische Wirkungen gekennzeichnet sind. (1) Im folgenden soll in erster Linie die Wirkung des Magnesiums untersucht werden; mit ihr wird diejenige des Calciums verglichen, das einerseits in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften dem Magnesium nahe verwandt ist, andererseits bereits wesentlich besser erforscht ist als das Magnesium.

Betrachten wir die Befunde, die man bis jetzt beim Studium der Wirkungsweise des Mg und Ca erhalten hat, so fällt auf, dass die Wirkung dieser beiden zweiwertigen Erdalkalien im Organismus recht verschieden ist; und zwar wirkt Ca einerseits als Antagonist des Mg, andererseits findet sich auch eine synergistische und gleichsinnige Wirkung dieser beiden Elemente.

Ich bringe im folgenden eine Zusammenstellung derjenigen Fälle, in denen sich das Mg einmal als Antagonist des Ca erweist, das andere Mal als Synergist des Ca oder in gleicher Weise wie das Ca wirkend in Erscheinung tritt.

Mg als Antagonist der Ca-Wirkung.

Bei der Beeinflussung des Quellungszustandes von Froschmuskeln. Es wurde gefunden, dass, wenn man das Gemisch von Kationen, welches alle Zellen der Organe sowie bei Meerespflanzen und -tieren den ganzen Organismus umgibt, durch eine einzige Kationenart in entsprechender Konzentration ersetzt, regelmässig Störungen in den Lebensfunktionen zustande kommen. Dem Schaden, welchen eine Ionenart allein anrichten würde, kann durch die Gegenwart einer anderen Ionenart die Wage gehalten werden. Man spricht deshalb von einem physiologischen Ionenantagonismus (Loeb). Gewisse Ionen veranlassen eine Quellung, andere eine Schrumpfung der Kolloide. Bei geeigneter Mischung zweier in der genannten Weise verschieden wirkender Ionen erreicht man einen mittleren Wirkungsgrad. Wiechmann (2)

zerschnitt Froschmuskeln in kleine Stückchen und brachte gleich grosse Mengen für gleich lange Zeit in Lösungen, einmal von m/500 $CaCl_2$, das andere Mal in eine Lösung von m/100 Mg Cl_2, und stellte dabei fest, dass Ca eine Schrumpfung, Mg dagegen eine Quellung der Froschmuskeln bedingt, dass also ein ausgesprochener Antagonismus zwischen Ca und Mg besteht. Bei entsprechender Mischung dieser beiden Antagonisten ergab sich ein mittlerer Quellungszustand.

Bei der Bestimmung derjenigen Menge Alkohol (3), welche ausreicht, in Gegenwart von verschiedenen Salzmengen Gelatine aus ihrer Lösung auszufällen, stellte man fest, dass Ca und Mg ausgesprochene Antagonisten sind. Es zeigte sich, dass die Hydrophilie oder der Quellungszustand bei Zusatz von $CaCl_2$ gross, bei Zusatz von Mg Cl_2 gering ist.

Neuschloß (4) fand, dass Lezithin die Oberflächenspannung des Wassers erniedrigt, wie man mit dem Traube'schen Stalagmometer leicht feststellen kann. Fügt man zu der Lezithinlösung ein Salz hinzu, so wird die Dispersität des Lezithins je nach der Konzentration des Salzes in verschiedenem Grade verkleinert, was sich in einer Beeinflussung der Oberflächenspannung äussert. Es erwies sich dabei, dass Ca und Mg einen ausgesprochen antagonistischen Charakter zeigen.

Beeinflussung des Quellungszustandes von Algenmembranen. Kotte (5) benutzte zu seinen Versuchen die Zellmembran einer Meeresalge Chaetamorpha nud konnte einen Antagonismus zwischen Ca und Mg feststellen, wenn er die Alge, die im Meereswasser eine bestimmte Stärke hatte, längere Zeit in eine Ca- oder Mg-Lösung eintauchte.

Bei der Beeinflussung des Wachstums von Weizenkeimlingen zeigte sich, dass die Entwickelung in einer reinen Salzlösung gegenüber der Norm zurückbleibt, während eine geeignete Mischung von Salzpaaren ein fast normales Wachstum ermöglicht. Und zwar erwies sich auch hierbei, dass ein Antagonismus zwischen Ca und Mg besteht.

Auch an Meerestieren konnte man einen physiologischen Antagonismus der beiden zweiwertigen Kationen Ca und Mg feststellen. Loeb (6) und andere wiesen an dem Knochenfisch Fundulus heteroklitus nach, dass man die schädlichen Wirkungen, die sich an dem Fisch in einer reinen Ca-Lösung zeigten, durch einen entsprechenden Zusatz von Mg aufheben kann.

Wirkung auf das Herz von Kalt- und Warmblütern. Erhöht man in einer Spülflüssigkeit, in der ein Herz normal schlägt, die Mg-Konzentration über die Norm, so beobachtet man eine dem Ca entgegengesetzte Wirkung: Mg wirkt nicht tonisierend, es verlangsamt den Herzschlag, es verlängert die Diastole stark, wie die Untersuchungen von Mines (7) gezeigt haben. Stellt man das Herz durch ein Übermass von Mg still (m/50 Mg Cl_2), wobei es auch seine elektrische Erregbarkeit einbüsst, so kann man die lähmende Wirkung des Mg durch eine Lösung von Ca (m/100 Ca Cl_2) aufheben, so dass das Herz von neuem zu schlagen beginnt.

Wirkung auf den Warmblüterdarm. Wiechmann (2) gibt an, dass man eine Verlangsamung des Rhythmus bis Stillstand und Abschwächung des Tonus am Darm eines Hundes erreichen kann, indem man Mg Cl_2 der Ringerlösung hinzufügt; diese Mg-Lähmung lässt sich jedoch nach seinen Angaben durch einen Zusatz von Ca Cl_2 wieder rückgängig machen.

Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. Trendelenburg (8) stellte an exstirpierten Bronchien von Rindern fest, dass Ca eine rasche Tonushebung bewirkt, während durch Mg eine Tonussenkung bedingt ist. Es zeigt sich also dabei ein Antagonismus.

Wirkung auf die Nieren. Mendel und Benedikt (9), die die Wirkung von Ca und Mg auf die Diurese prüften, stellten dabei fest, dass bei der Einleitung einer Diurese durch Ca Cl_2 nicht nur die Ca-Ausscheidung ansteigt, sondern gleichzeitig auch die Mg-Ausscheidung, wie auch umgekehrt die durch Mg Cl_2-Zufuhr hervorgerufene Mg-Absonderung eine grössere Ca-Abgabe nach sich zieht.

Wirkung auf das Zentralnervensystem. Melzer (10), der zusammen mit Auer die sog. Mg-Narkose entdeckte. stellte dabei gleichzeitig eine antagonistische Wirkung des Ca fest, insofern als eine Mg-Narkose durch Zufuhr einer entsprechenden Ca-Menge prompt aufgehoben werden kann. Er führt an, das man z. B. bei einem Kaninchen, nachdem man durch eine Injektion von 7 ccm einer 25 %igen Lösung von Mg SO_4 pro kg vollständige Lähmung, nur noch oberflächliche Atmung und Verschwinden des Lidreflexes herbeigeführt hat, diesen Zustand durch 5—10 ccm 5 %iger Ca Cl_2-Lösung binnen einer Minute wieder aufheben kann. Wir können also auch hier wieder einen auffallenden Antagonismus zwischen Ca und Mg feststellen. Dieser Antagonismus macht es auch begreiflich, dass man die Mg-Narkose durch Injektion von

Ca-fällenden Mitteln wie Oxalat oder Phosphat vertiefen kann. Ferner wird es verständlich, dass Kaninchen, die mit Ca-reichem und Mg-armem Grüufutter ernährt sind, mehr Mg zur Narkose brauchen als an Ca verarmte Hafertiere.

Mg als Synergist des Ca und gleichsinnige Wirkungen des Mg und Ca.

Wirkung auf Enzyme. Neuschloss (11) stellte fest, dass die Rohrzuckerspaltung durch Invertase verlangsamt wird, wenn man ein Alkali- oder Erdalkalisalz zusetzt; Ca und Mg wirken also hierbei gleichsinnig.

Bei Beobachtung des Sauerstoffverbrauchs von Gänseblutkörperchen fand Warburg (12), dass Ca und Mg in gleicher Weise eine Hemmung des Sauerstoffverbrauchs bedingen.

Höber (13) beobachtete, dass der hämolytische Einfluss der Narkotika durch sämtliche Erdalkalien begrenzt werden kann, und zwar wirken Ca und Mg dabei gleichsinnig.

Bei Untersuchungen am Warmblüterdarm hatte Wiechmann, wie schon oben gesagt wurde, einen Antagonismus zwischen Ca und Mg festgesfellt. Im Gegensatz dazu stehen die Angaben von Botazzi (14), der einen synergistischen Einfluss der beiden Erdalkalien konstatierte. Ebenso fand Jendrassik (15), dass Tonus und Spontanbewegung des überlebenden Warmblüterdarmes bei Zusatz von Ca und Mg schwächer werden, dass beide Kationen also in gleichsinniger Weise wirken.

Das Ca erweist sich ferner noch als Synergist des Mg insofern, als sie beide antipyretische Wirkungen zeigen. Die Temperatur sinkt nach einer Mg-Injektion, noch bevor die narkotische Lähmung zustande kommt, und auch bei Dosen, die gar nicht narkotisieren. Die Temperatursenkung bleibt auch noch bestehen, wie J. Schütz (16) feststellte, wenn die Narkose schon wieder vorüber ist. Weckt man nun das Versuchstier mit Ca auf, so dauert die Temperatursenkung an oder sie wird sogar noch stärker. Wir haben es also hierbei mit einem vollkommenen Synergismus des Ca und Mg zu tun.

Wie Hamburger und de Hean (17) nachwiesen, ist in einer reinen 0,9 %igen Na Cl-Lösung der Prozentgehalt von Leukozyten, welche Kohle in sich aufnehmen, ungefähr ebenso gross wie im Serum. Setzt man nun eine Lösung von 0,1 %iger Ca Cl_2-Lösung hinzu, so wird die Phagozytose, d. h. in diesem Falle die Aufnahmefähigkeit der Leukozyten, für Kohlepartikelchen

stark gesteigert. In fast gleicher Weise bewirkt dies ein Zusatz einer $MgCl_2$-Lösung; also auch hier ist eine gleichsinnige Wirkung der beiden Kationen zu beobachten.

Die Deutung dieser verschiedenartigen Wirksamkeit erscheint recht schwierig. Einen Hinweis auf die Richtung, in der die Erklärung zu suchen ist, bieten vielleicht die Versuche, in denen nicht mit einzelnen Salzen, sondern mit Salzpaaren Untersuchungen angestellt wurden, und bei denen gefunden wurde, dass z. B. die Hemmung, die sowohl Mg als auch Ca auf Invertase ausüben, bei geeigneter Mischung dieser Kationen mehr oder weniger aufgehoben wird (18); des weiteren die Beobachtung, dass, wie schon oben angeführt, bei vermehrter Ca-Ausscheidung auch die Mg-Ausscheidung im Urin zunimmt und umgekehrt Steigerung der Mg-Ausscheidung eine stärkere Ca-Absonderung zur Folge hat. In dieser Reaktionsweise ist vielleicht ein Bestreben des Organismus zu erblicken, ein Gleichgewicht zwischen seinem Gehalt an Mg sowie demjenigen an Ca einzuhalten (9).

Im allgemeinen wird angenommen, dass ein Überschuss von Mg im tierischen Stoffwechsel das Ca verdrängt und zu den typischen Störungen des Kalkmangels führt (19). So unkompliziert scheinen jedoch die Beziehungen zwischen Mg und Ca nicht zu sein, denn offenbar verhalten sich einerseits die einzelnen Mg-Salze hinsichtlich ihrer Beeinflussung des Ca-Stoffwechsels verschieden (20), andererseits ist auch der jeweilige Zustand der Organe von Bedeutung. Beim „Ca-überfütterten" Herzen von Esculenten wirkt Zusatz von $MgCl_2$ zur Durchströmungsflüssigkeit — abhängig von jahreszeitlichen Schwankungen — wie Verminderung des Ca-Gehalts, während bei einem durch Ca-Mangel geschädigten Herzen der Zusatz von $MgCl_2$ in gleicher Weise wie Ca-Zufuhr wirkt (21). Pribyl (22) beobachtete ferner, dass durch manche Mg-Salze der Ca-Gehalt des Serums von Kaninchen bei intravenöser Zufuhr vermindert, durch andere erhöht wird, und nimmt an, dass die Acidität der verwendeten Mg-Salze für die Deutung dieser Befunde wichtig sei. Wir selbst möchten glauben, dass zunächst eine Unterscheidung zwischen organisch und anorganisch gebundenem Mg bezw. Ca vorgenommen werden muss, ehe ein tieferer Einblick in die hier vorliegenden Wechselwirkungen möglich ist. In dieser Richtung gehende Untersuchungen sind bisher nur in ganz geringer Zahl vorgenommen worden. Hierbei fand Quagliariello (23), dass im Muskelpreßsaft zerriebener Hundemuskulatur

$^2/_5$ des Ca und $^4/_7$ des Mg adialysabel, also wahrscheinlich in organisch gebundener Form vorhanden sind. Im Blutserum sind beim Menschen und beim Pferd 28 % Mg nicht dialysabel (24). Bei völliger Muskelruhe wurde im Kaninchenmuskel der Quotient Ca : Mg = 4,16, bei Mg-Narkose = 0,59 gefunden (25).

Auch die beim Studium des Einflusses von Mg und Ca auf einzelne physiologische Vorgänge. z. B. die Atmung, erhobenen Befunde zeigen recht verwickelte Verhältnisse: Von den zweiwertigen Leichtmetallen, die sich in der Nährlösung in ihrer Rolle als Atmungsfaktoren vertreten können, zeigt nach Leibowitz (26) Mg die Fähigkeit, in minimalen Dosen die Atmung des mit Ca und K optimal versorgten Gewebes steigern zu können, während es in höheren Konzentrationen eher atmungshemmend wirkt; dabei ist die Wirkung der genannten Kationen vom pH der Nährlösung abhängig, indem beim Übergang vom schwach sauren ins alkalische Gebiet eine Erhöhung der Atmungsgrösse stattfindet, während bei weiterer Zunahme der Alkalität entweder keine Änderung oder ein schwaches Absinken der Atmungsgrösse erfolgt. Somit zeigen auch diese Versuche den von Pribyl vermuteten Einfluss der Acidität.

Als die wichtigste Energiequelle für die lebhafte Tätigkeit der Zellen in Gewebskulturen erwies sich der Glykoseverbrauch; da die Menge des verbrauchten Zuckers sehr gross ist, kann sie leicht bestimmt werden. Da nun Stoffe, die im Sinne der Warburg'schen Theorie ein Narkotikum, d. h. geeignet sind, biologische Substrate von der Proteïnoberfläche fernzuhalten, in einem ihrer Narkosestärke proportionalen Grade die Glykolyse lebender Hefezellen hemmen; und da Mg und Ca unter bestimmten Bedingungen narkotische Wirkungen besitzen, so wurde versucht, die Wechselbeziehungen zwischen der Wirkung von Mg und Ca an ihrem Einfluss auf die Gärung lebender Hefezellen zu untersuchen. Mit Hilfe dieser Versuche suchten wir also den Einfluss von Mg und Ca auf Atmung und Gärung zu beurteilen — zwei Faktoren, die früher getrennt beobachtet wurden, neuerdings jedoch unter dem Begriff „Desmolyse" zusammengefasst werden (27). Für diese Versuche wurde eine untergärige Hefe. und zwar der Stamm B der Rostocker Brauerei M. & O., verwendet. Die Reinigung dieser Hefe erfolgte nach v. Lebedew. Um die Gewähr zu haben, dass die Ergebnisse der Versuche nicht durch Abweichungen im Ernährungszustand der jeweils verwendeten Hefe beeinflusst

wurden, wurden die zu vergleichenden Untersuchungen stets gleichzeitig vorgenommen. Die Bestimmung der entwickelten CO_2-Menge erfolgte mittels der von Willstätter und Steibelt angegebenen Apparatur (28). Die Gärkölbchen befanden sich während der Dauer der Versuche in einem Wasserbad mit einer konstanten Temperatur von 35 °. Als Puffer wurde Citrat verwendet. Da die Gärungsgrösse bei einer Konzentration von über 0,2 % Zucker infolge Fermentsättigung konstant ist, so wurde für die Versuche folgender Ansatz gewählt: 20 ccm 1%ige Glukoselösung, 4 ccm Citratpufter, 0,2 g Hefe und 2 ccm x. In diesem Ansatz stellte x in den Versuchen aq. dest. dar, in denen der Einfluss des pH auf die Gärungsgrösse geprüft wurde, in den übrigen Versuchen eine m/10, m/100 bezw. m/1000 Lösung von $CaCl_2$, $MgCl_2$, $BaCl_2$ bezw. $SrCl_2$. Der Verlauf der Gärung wurde jeweils 8 Stunden lang beobachtet, und zwar wählten wir eine so lange Zeit, um sicher zu sein, dass unsere Beobachtungen von momentanen Zufälligkeiten unabhängig waren.

Der Einfluss der genannten Salze auf die Gärungsgrösse wurde bei pH = 6,67 sowie bei pH = 9,15 geprüft; infolgedessen wurde zunächst festgestellt, in welcher Weise die Stärke der Gärung von der Wasserstoffionenkonzentration — ohne Zusatz von Salzen — abhängt. Hierbei ergab sich, dass die Gärung bei pH = 9,15 um 53 % stärker war als bei pH = 6,67. In den nachstehenden Tabellen sind die nach 8stündiger Gärungsdauer ohne Salzzusatz erhaltenen CO_2-Werte als 100 angesetzt und die bei Zusatz der angegebenen Salze entwickelten CO_2-Mengen in Prozent dieser ohne Salzzusatz bei pH = 6,67 bezw. 9,15 erhaltenen Werte angegeben.

a) pH = 6,67; bei Zusatz von aq. dest. in 8 Stunden entwickelte CO_2-Menge = 100.

zugesetzte mol. Salzkonzentration		Entwickelte CO_2-Menge nach 2	4	6	8 Stunden
m/10	$CaCl_2$	44,30	63,69	83,07	97,42
m/10	$MgCl_2$	31,37	61,54	85.66	110,13
m/100	$CaCl_2$	43,70	83,43	108,69	125,87
m/100	$MgCl_2$	39,16	72,94	98,75	115,63
m/1000	$CaCl_2$	45,45	86,67	111,39	128,62
m/1000	$MgCl_2$	29,72	54,20	76,02	94,40

b) pH = 9,15; bei Zusatz von aq. dest. in 8 Stunden entwickelte CO_2-Menge = 100.

zugesetzte mol. Salzkonzentration		Entwickelte CO_2-Menge nach 2	4	6	8 Stunden
m/10	$CaCl_2$	44,30	63,69	83,09	97,42
m/10	$MgCl_2$	37,31	51,64	65,30	76,49
m/100	$CaCl_2$	48,51	73,88	97,02	112,07
m/100	$MgCl_2$	33,08	56,66	72,39	83,96
m/1000	$CaCl_2$	48,51	82,09	108,46	124,13
m/1000	$MgCl_2$	42,54	61,84	76,49	93,28

Unter den geschilderten Versuchsbedingungen zeigen sich also recht verwickelte Verhältnisse. Bei Zusatz von $CaCl_2$ bezw. $MgCl_2$ in m/10 Konzentration findet bei pH = 6,67 unter der Einwirkung von Mg eine stärkere Gärung statt als bei Zusatz von Ca, während bei pH = 9,15 die Verhältnisse umgekehrt liegen. Bei Zusatz der genannten Salze in m/100 sowie in m/1000 Konzentration ist die entwickelte CO_2-Menge sowohl bei pH = 6,67 als auch bei pH = 9,15 unter dem Einfluss von Ca grösser als unter dem von Mg. — Berücksichtigt man bei der Auswertung der Ergebnisse auch noch das Verhältnis der Grösse der CO_2-Menge, die in 8 Stunden ohne Salzzusatz entwickelt wurde, so zeigt sich weiter, dass Mg und Ca nur in bestimmten Konzentrationen antagonistich, in anderen dagegen gleichsinnig wirken. Die Versuche stellen also ein weiteres Beispiel zu den in der Literatur bereits mitgeteilten Befunden dar, nach denen Mg und Ca einmal als Antagonisten, ein anderes Mal als Synergisten angesprochen werden.

Es sei hier nur erwähnt. dass analoge Verhältnisse auch bei der Untersuchung der Wirkungen von $BaCl_2$ und $SrCl_2$ auf den Verlauf der Hefegärung bei variierter molarer Konzentration und (H^+) beobachtet wurden.

Als weiteres Beispiel für den Einfluss von Mg bezw. Ca auf Fermentwirkungen prüften wir die Abhängigkeit der Phosphatasewirkung von den genannten Kationen, und zwar wählten wir für unsere Versuche die Glycerophosphatase. Dies ist ein Ferment, das im Organismus vorkommt; so fanden es Grosser und Husler (29) in der Niere und Darmschleimhaut in grossen Mengen; in geringerer Quantität findet es sich in Lunge, Leber und Milz. Nach Feststellungen von Neuberg (30) ist dieses Ferment auch in der Hefe enthalten und besitzt die Fähigkeit, die Glycerin-

phosphorsäure in ihre beiden Komponenten Glycerin und Phosphorsäure zu spalten.

Wie schon bei den oben geschilderten Versuchen verwendeten wir auch hier wieder den Stamm B einer untergärigen Hefe aus der Rostocker Brauerei M. & O. Die Hefe wurde in der beschriebenen Weise gereinigt und getrocknet. Als Substrat diente das Natrium glycerinophosphoricum von Kahlbaum, von dem wir 0,1 g in 100 Boratpuffer lösten (Sören'sches Borat-HCl-Gemisch nach Walbum). Die Untersuchungen wurden bei einem pH = 8,61 vorgenommen. Es wurde folgender Ansatz gewählt: 1 g Hefe + 20 ccm der 0,1 %igen, mit Borat gepufferten Lösung von Natrium glycerinophosphoricum; hierzu setzen wir Lösungen von $CaCl_2$ bezw. $MgCl_2$ in verschieden-molarer Konzentration. Im Thermostaten wurden nun die Lösungen bei einer konstanten Temperatur von 32° der Einwirkung der Hefe überlassen. Die Bestimmung der nach 3 Stunden abgespaltenen Phosphormenge wurde nach der von Embden (31) angegebenen Methode vorgenommen, indem wir 3 ccm des zu untersuchenden Substrates filtrierten und mit 1 ccm einer Lösung versetzten, die sich aus 3 ccm Nitromolybdän-Reagens und 1 ccm einer 1 %igen Strychninlösung zusammensetzte und für jeden Versuch frisch hergestellt wurde.

Zur Herstellung des Nitromolybdän-Reagens lösten wir 50 g Ammoniummolybdat in 150 ccm H_2O und setzten dazu gleiche Teile einer Lösung von Salpetersäure, die aus zwei Volumen Säure vom spezifischen Gewicht 1,40 und einem Volumen Wasser bestand. — Beim Versetzen des zu untersuchenden Substrates mit dem oben erwähnten Reagens bildete sich sofort ein dichter gelber Niederschlag von Phosphorammoniummolybdat von der Formel $(NH_4)_3\ PO_4 \cdot 14\ Mo\ O_3$. Wir liessen nun 40 Minuten unter häufigem Umschütteln stehen, dann wurde zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgesaugt, der Niederschlag dreimal mit 5 ccm einer 5 %igen neutralen Lösung von Kalium nitricum gewaschen und wieder abzentrifugiert. Aus der Menge dieses Phosphorammoniummolybdat-Niederschlags wurde die abgespaltene Phosphormenge berechnet, indem wir nach Hinzufügen eines Tropfens einer alkoholischen Lösung von Phenolphthalein als Indikator so lange $^1/_{40}$ n Natronlauge hinzufügten, bis der Niederschlag vollständig gelöst war und eine schwach rosa Farbe blieb. Diese schwach alkalische Lösung wurde aufgekocht.

Darauf wurde $^1/_{40}$ n Salzsäure bis zur Entfärbung zugetropft und 0,5 ccm HCl im Überschuss hinzugegeben. Nach nochmaligem Aufkochen wurde wieder mit $^1/_{40}$ n Na Cl bis zur beginnenden Rosafärbung zurücktitriert und dann die gebildete Phosphormenge in Milligramm errechnet, indem wir die gesamte Menge Natronlauge, die zur Lösung und zum Rücktitrieren verbraucht wurde, abzüglich der verbrauchten HCl-Menge mit 0,0404 multiplizierten. Zur Kontrolle der unter normalen Bedingungen abgespaltenen Phosphormenge wurde jedesmal ein Ansatz mit 1 ccm aq. dest. hergestellt, während in den übrigen Ansätzen Lösungen von $CaCl_2$ und $MgCl_2$ hinzugefügt wurden. Die gleichbleibenden Ansätze bestanden aus 20 ccm einer 0,1 %igen Lösung von Natrium glycerinophosphoricum (in 70 ccm Borat + 30 ccm n/5 HCl) + 1 g Hefe + x. x stellt die jeweils hinzugefügte Menge von aq. dest., $CaCl_2$ oder $MgCl_2$ dar. Die Ansätze blieben in verschlossenen Gläsern 3 Stunden im Thermostaten und wurden so der Einwirkung des Fermentes überlassen. Bei den Messungen ergaben sich folgende Werte:

1.	x =	a) 1 ccm mol. $CaCl_2$	0,04896
		b) 1 ccm mol. $Mg.Cl_2$	0,07874
		c) 1 ccm aq. dest.	0,05997

Es wurde also gefunden, dass Ca-Zusatz hemmend auf die Glycerophosphatase einwirkt, während in derselben Konzentration durch einen Zusatz von Mg eine starke Beschleunigung der Phosphorabspaltung verursacht wird. Um etwaige Fehler ausschliessen zu können, wiederholten wir diese Versuche an anderen Tagen mit immer frisch gelieferter Hefe und hatten dabei folgende Ergebnisse:

2.	x =	a) 1 ccm mol. $CaCl_2$	0,03060
		b) 1 ccm mol. $MgCl_2$	0,05631
		c) 1 ccm aq. dest.	0,03794
3a.	x =	a) 1 ccm mol. $CaCl_2$	0,03708
		b) 1 ccm mol. $MgCl_2$	0,05692
		c) 1 ccm aq. dest.	0,04080

Die verschiedenen Werte, die an den verschiedenen Tagen erhalten wurden (zunächst auf den aq. dest.-Wert bezogen), stellen wahrscheinlich eine Folge des mehr oder weniger grossen Wassergehaltes der Hefe dar. Wir beobachten jedoch immer wieder die sich in dieser Konzentration zeigenden spezifischen Wirkungen von Ca und Mg auf die Glycerophosphatase. Die

gleichen Verhältnisse zeigte auch eine nach 24stündiger Einwirkung der Phosphatase vorgenommene Messung, die nur entsprechend grössere Phosphormengen ergab:

3b. Messung nach 24 Stunden:

x =	a) 1 ccm mol. $CaCl_2$	0,11301
	b) 1 ccm mol. $MaCl_2$	0,20073
	c) 1 ccm aq. dest.	0,14361

Wir sehen also, dass sich Ca und Mg durch eine entgegengesetzte Wirkungsweise auszeichnen. Dass es sich bei der Einwirkung auf das Ferment um eine antagonistische Wirkung von Ca und Mg handelt, konnte durch geeignete Mischung dieser beiden genannten Erdalkalien nachgewiesen werden: hierbei heben sich ihre spezifischen Wirkungen auf.

4. x =	a) 1 ccm aq. dest.	0,10850
	b) 1 ccm mol. $CaCl_2$ + 0,5 ccm mol. $MgCl_2$	0,09589

In weiteren Versuchsreihen konnten wir fesstellen, dass die für die beiden Kationen charakteristische Beeinflussung auf die Wirkungen der Glycerophosphatase auch in geringeren Konzentrationen in Erscheinung tritt:

5. x =	a) 1 ccm $\frac{mol}{2}$ $CaCl_2$	0.03672
	b) 1 ccm $\frac{mol}{2}$ $MgCl_2$	0,05794
	c) 1 ccm aq. dest.	0,03795
6. x =	a) 1 ccm $\frac{mol}{10}$ $CaCl_2$	0,03509
	b) 1 ccm $\frac{mol}{10}$ $MgCl_2$	0,05100
	c) 1 ccm aq. dest.	0.04289
7. x =	a) 1 ccm $\frac{mol}{50}$ $CaCl_2$	0,05304
	b) 1 ccm $\frac{mol}{50}$ $MgCl_2$	0,06977
	c) 1 ccm aq. dest.	0,06528

Beachtenswert hierbei ist jedoch vor allem beim Vergleich mit den oben geschilderten Gärungsversuchen, dass die Förderung, die durch den Einfluss von Mg auf die Glycerophosphatase bedingt ist, bei geringer werdender Konzentration der Zusätze in gleicher Weise abnimmt, wie sich dabei die Ca-Hemmung vergrössert.

Bei noch stärkerer Verdünnung der zugesetzten Erdalkalisalze ändert sich dies Verhalten jedoch vollständig:

8. x = a) 1 ccm $\frac{mol}{100}$ $CaCl_2$ 0,02448

b) 1 ccm $\frac{mol}{100}$ $MgCl_2$ 0,03264

c) 1 ccm aq. dest. 0,10850

und zwar sehen wir, dass Ca und Mg in mol./2000 Konzentration in gleichsinniger Weise die Fähigkeit des Fermentes, Phosphor abzuspalten, wesentlich hemmen.

Schliesslich stellten wir noch eine Reihe von Ansätzen her, in denen wir Ca und Mg in sehr starker Konzentration wirken liessen:

9. x = a) 10 ccm mol. $CaCl_2$ 0,05957

b) 10 ccm mol. $MgCl_2$ 0,15300

c) 1 ccm aq. dest. 0,06528

Hierbei zeigen sich die gleichen Verhältnisse wie die in den Versuchen 1—3 beobachteten.

Zusammenfassend können wir also sagen, dass in absteigender Konzentration von mol./3 bis mol./1000 durch Mg ein fördernder Einfluss auf die Phosphorabspaltung aus dem Natrium glycerinophosphoricum durch das in der Hefe enthaltene Ferment Glycerophosphatase bedingt ist, dass Ca dagegen eine Hemmung derselben bewirkt, dass also die beiden Kationen in den angegebenen Konzentrationen antagonistisch wirken. In stärkeren Verdünnungen hemmen jedoch sowohl Ca wie auch Mg die Glycerophosphatase, wirken also gleichsinnig.

Beispiele dafür, dass die Wirkung von Giften von ihrer Konzentration abhängt, sind anlässlich der Untersuchungen über die sog. Arndt-Schulz'sche Regel in grosser Zahl gefunden worden; bezüglich des Mg sei daran erinnert, dass die Phagozytose von Pferdeleukozyten durch Mg in höherer Konzentration gehemmt, in niedriger dagegen gesteigert wird (32), sowie dass Mg in schwachen Konzentrationen fördernd, in stärkeren hemmend auf die Veratrinkontraktur des Herzens wirkt (33). Ferner sei auf die Untersuchungen von Jendrassik (15) hingewiesen, der ebenfalls Unterschiede der genannten Art in der Wirksamkeit von Mg auf den Kaninchendarm beobachtete.

Worauf diese als phasische oder Potentialwirkungen des Mg angesprochene Verschiedenheiten beruhen, ist bisher nicht

ermittelt worden. Viele Beobachtungen sprechen dafür, dass es kein Zufall ist, dass immer wieder enge Beziehungen gerade zwischen der Wirkung des Mg und derjenigen des Ca — sowie eventuell auch des Sr (34) — gefunden wurden, weisen doch die eingangs genannten Beispiele, die beliebig vermehrt werden können (Zunahme der Ionisierung von Mg und Ca bezw. Änderung des Quotienten Mg/Ca bei Ermüdung und Narkose des Muskels (25), Einfluss von Mg-Salzen auf den Ca-Gehalt des Serums und auf die Resorption bezw. Ausscheidung von Ca (s. o.), die Beeinflussung der narkotischen Wirksamkeit von Mg durch Ca (35)) darauf hin, dass enge Wechselbeziehungen zwischen diesen Kationen bestehen.

In Modellversuchen wies Clowes (36) nach, dass die Oberflächenspannung von Emulsionen durch Mg und Ca-Salze antagonistisch beeinflusst wird. Dementsprechend führen Hirschfelder und Serles (37) die verschiedenartige Wirksamkeit von Mg und Ca auf eine verschiedenartige Beeinflussung der Phasen „Wasser in Öl" bezw. „Öl in Wasser" zurück. Hierdurch könnten vielleicht antagonistische, schwer jedoch gleichsinnige Wirkungen und auch nicht die Wirkungsumkehr, die unter verschiedenen Bedingungen zu beobachten ist, gedeutet werden. Da jedoch bei der Unübersichtlichkeit der vorliegenden Verhältnisse Modellversuche allein geeignet erschienen, unsere Kenntnisse über das Wesen der Wechselbeziehungen zwischen Mg und Ca zu fördern, so wurden die Untersuchungen zunächst in dieser Richtung fortgesetzt.

In derartigen Versuchen stellte Neuschloss (4) fest, dass sowohl $CaCl_2$ als auch $MgCl_2$ bei Zusatz zu einem Lecithinsol die Oberflächenspannung dieses Sols erhöhen, Mg stärker als Ca. und dass diese Erhöhung für beide Kationen am stärksten bei m/16 Konzentration ist; diese Beobachtung deutet er so, dass beide Ionenarten elektropolar adsorbiert werden, hierbei das Lecithin entladen und hierdurch eine Herabsetzung der Dispersität sowie eine Erhöhung der Oberflächenspannung bewirkt wird; bei einer gewissen Konzentration (m/16) sei das Sol vollständig entladen (isoelektrisch), und an diesem Punkt sei die Dispersität des Sols minimal, die Oberflächenspannung maximal. Dann erfolge Umladung mit Peptisation, erneuter Anstieg der Dispersität und Sinken der Oberflächenspannung. — Bei Wiederholung dieser Versuche mit einem 0,2 %igen Lecithinsol, das nach dem von

Keeser angegebenen Verfahren aus Ovolecithin Merck hergestellt war, zeigte sich, dass das Lecithinsol durch Mg und Ca in mol/3 bis mol/150 Konzentration gefällt wurde, und dass die genannten Kationen in mol/300 Konzentration eine Erniedrigung der Oberflächenspannung bewirken.

Ansatz: 10 ccm 0,2 %iges Lecithinsol + 5 ccm x
Tropfenzahl bei Zusatz von 1.) 5 ccm aq. dest. = 110

	5 ccm mol	2 ccm mol. +3 aq. dest.	5 ccm $\frac{mol}{10}$	1 ccm $\frac{mol}{10}$ +4 aq. dest.	0,5 ccm $\frac{mol}{10}$ +4,5 aq. dest.
2. $CaCl_2$	Fällung	Fällung	Fällung	Fällung	123,5
3. $MgCl_2$	„	„	„	„	121,5

In weiteren Versuchsreihen wurde beobachtet, dass $CaCl_2$ und $MgCl_2$ in m/300 bis m/3000 Konzentration die Oberflächenspannung des Lecithinsols in abnehmend starkem Grade erniedrigte, Mg weniger als Ca.

Ansatz: 10 ccm 0,2 % iges Lecithinsol + 5 ccm x
Tropfenzahl bei Zusatz von 1.) 5 ccm aq dest. = 100

	5 ccm $\frac{mol}{100}$	5 ccm $\frac{mol}{100}$ +2 aq. dest.	1 ccm $\frac{mol}{100}$ +4aq. dest.	0,5 ccm $\frac{mol}{100}$ +4,5 aq. dest.
2. $CaCl_2$	106	102,5	101,5	101
3. $MgCl_2$	104	103	101,5	100,5

Folgen wir bei der Deutung dieser Ergebnisse den Überlegungen von Neuschloss, so ist aus diesen Versuchen zu folgern, dass Ca eine stärkere elektrische Ladung besitzt, stärker peptisiert und dadurch ein stärkeres Sinken der Oberflächenspannung bewirkt, als dies Mg tut.

Wurden derartige Versuche an Citrat gepuffertem (pH=4,95), 0,34 %igem Gelatinesol vorgenommen, so zeigten sich ähnliche Verhältnisse.

Ansatz: 10 ccm 0,5 % Gelatine gepuffert mit 200 ccm Citrat (pH = 4,95) + 5 ccm x. 5 ccm aq. dest. = 95
Tropfenzahl bei Zusatz von 1.)

	5 ccm mol.	2 ccm mol. + 3 aq. dest.	5 ccm $\frac{mol}{10}$	1 ccm $\frac{mol}{10}$ +4 aq. dest.	0,5 ccm $\frac{mol}{10}$ +4,5 aq. dest.
2. $CaCl_2$	100	97	94,5	95	94,5
3. $MgCl_2$	98	95,5	94	95	95

$CaCl_2$ und $MgCl_2$ vermindern in m/3 Konzentration die Oberflächenspannung des Gelatinesols, Ca stärker als Mg; das Gleiche wird, wenn auch in schwächerem Grade, bei m/7,5 Konzentration beobachtet. Bei m/30 Konzentration dagegen erhöhen Ca und Mg die Oberflächenspannung, Ma stärker als Ca. — Im ungepufferterten Gelatinesol wurden andere, von der Art der verwendeten Gelatine abhängige Verhältnisse beobachtet.

Ansatz: 10 ccm 0,5 %ige Gelatine (nicht gepuffert) + 5 ccm x

Tropfen bei Zusatz von 1.) 5 ccm aq. dest. = 97,5

	5 ccm mol.	2 ccm mol. +3 aq. dest.	5 ccm $\frac{mol}{10}$	1 ccm $\frac{mol.}{10}$ +4 aq. dest.	0,5 ccm $\frac{mol.}{10}$ +4,5 aq. dest.
2. $CaCl_2$	99,5	97	95,5	98	97,5
3. $MgCl_2$	96,5	97	96,5	96	95,5

Wesentlich scheint uns hierbei, dass $MgCl_2$ bereits in m/300 Konzentration die Oberflächenspannung des Gelatinesols so stark erhöht, wie es $CaCl_2$ in m/30 Konzentration tut. Auch dies spricht dafür, dass Gelatine ebenso wie Lecithin durch Mg und Ca in verschiedener Weise entladen bzw. aufgeladen wird, und zwar so, dass Ca eine stärkere elektrische Ladung besitzt als Mg. Dem entsprechend besitzt auch Ca eine von der Konzentration abhängige stärkerere peptisierende (bzw. dehydratisierende) Wirkung als Mg.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden stehen auch die folgenden, bei denen die Quellung isoelektrischer Gelaline bei Zusatz von äquimolaren Lösungen von $MgCl_2$ oder $CaCl_2$ beobachtet wurde.

Ansatz: 1 g Gelatine + 60 ccm $\frac{mol}{3}$ $CaCl_2$ bzw. $MgCl_2$ in je einem 100 ccm fassenden feststehenden Messzylinder. Die Stärke der Quellung ist gemessen in ccm.

	beim Ansetzen	nach 3 Stnd.	nach 28 Stnd.
1. $CaCl_2$	21	25	28
2. $MgCl_2$	19,5	21	23

Ansatz: 1 g Gelatine + 30 ccm x.

Stärke der Quellung in ccm gemessen.

	¼ Stnd. nach d. Ansetzen	nach 1 St.	nach 2 St.	nach 3 St.
x=1. $\frac{mol}{3}$ $CaCl_2$	15	17	18	18,1
2. $\frac{mol}{3}$ $MgCl_2$	17	17,5	17,5	17,5
3. 18 $\frac{mol}{3}$ $MgCl_2$ +12 $\frac{mol}{3}$ $CaCl_2$	18	19	19,5	19,75
4. aq. dest.	13	15,5	16	16,5

Sowohl Ca als auch Mg verursachen in den untersuchten Konzentrationen eine stärkere Quellung von Gelatine, als aq. dest. dies tut, wobei sich die beiden Kationen additiv verhalten.

Der Einfluss, den dieses Verhalten auf das Eindringen in Gelatinesol ausübt, wurde in folgender Weise untersucht: Es wurden salicylsaures Ca und salicylsaures Mg hergestellt; beim Einbringen von je 0,5 g dieser Salze in 10 ccm aq. dest. zeigte sich, dass salicylsaure Mg bei Zimmertemperatur vollständig in Lösung geht, während salicylsaures Ca dies nur zum Teil tut. 0,2 g der genannten Salze lösen sich dagegen glatt in 10 ccm aq. dest. Es wurden nun je 10 ccm einer 4 %igen Gelatinelösung, bei der die Gelatine in einer schwach hellgelben Eisenchloridlösung gelöst worden war, in graduierten Messzylindern gleicher Grösse zum Erstarren gebracht und mit je 10 ccm einer 2 %igen Lösung von salicylsaurem Mg bezw. Ca überschichtet. Die Schnelligkeit und Tiefe des Eindringens dieser Salze in das Gelatinegel wurde an der sich bildenden Rotfärbung beobachtet.

Ansatz: 10 ccm einer 4 %igen Gelatine, die in Eisenchloriolösung gelöst ist, überschichtet mit einer Lösung von 0,2 g salicylsaures Ca bezw. einer Lösung von 0,2 g salicylsaurem Mg, die beide in je 10 ccm aq. dest. gelöst sind.

Messung in feststehenden graduierten Messzylindern; die Zahlen geben die Zahl der ccm an.

	beim Überschichten	nach ¼ Sfd.	nach 1¼ Std.	nach 2¼ Std.	nach 2½ Std.
Salicyls. Ca	10	9	7,5	x)	—
Salicyls. Mg	10	9,5	8	8	xx)

Hierbei wurde gefunden, dass das an sich schwerer wasserlösliche Ca-Salz schneller und tiefer in das Gelatinegel eindringt als das Mg-Salz und bereits nach 2¼ Stunden eine Verflüssigung der Gelatine verursacht, während diese beim Mg-Salicylat erst nach 2½ Stunden eintritt. Dieser Befund kann nur so erklärt werden, dass das Ca und das Mg von der Gelatine gebunden werden und hierbei die in den früheren Versuchen beobachteten Wirkungen ausüben: stärkere Peptisation der Gelatine durch Ca als durch Mg und daher schnelleres Eindringen der Salicylsäure in Form des Ca-Salzes als in Form des Mg-Salzes.

Dass es sich bei den vorstehend geschilderten Befunden um die Wirkungen des Ca- bezw. Mg-Ions auf die Gelatine handelt, zeigen folgende Versuche: Nach dem von Pfeiffer und Modelski (38) angegebenen Verfahren wurden Diglykokoll-Ca bezw. -Mg dargestellt — zwei Substanzen, in denen Mg und Ca sehr fest gebunden sind. Wurden nun zu je 10 ccm eines 1 %igen Gelatinesols 25 ccm m/10 Diglykokoll-Ca bezw. -Mg zugefügt und die Oberflächenspannungen dieser Lösungen bestimmt, so erwiesen sie sich in beiden Fällen gleich, d. h. in diesem Fall vermochten das fest an das Glykokoll gebundene Ca sowie Mg die für diese Kationen charakteristischen Wirkungen nicht auszuüben.

Diglykokoll-Ca und Diglykokoll-Mg.

Ansatz: 1) 5 ccm $\frac{mol}{10}$ Diglykokoll-Ca-Lösung 97 Tropfen

5 ccm $\frac{mol}{10}$ Diglykokoll-Mg-Lösung 96 „

2) 10 ccm 1 % Gelatinelösung + 25 ccm $\frac{mol}{10}$ Diglykokoll-Ca 99,5 „

10 ccm 1 % Gelatinelösung + 25 ccm $\frac{mol}{10}$ Diglykokoll-Mg 99,5 „

x) Das salicyls Ca sinkt infolge Verflüssigung der Gelatine am Rande zu Boden.

xx) Verflüssiguog der Gelatine auch beim salicyls. Mg.

3) 25 ccm 1 % Gelatinelösung + 25 ccm $\frac{mol}{10}$ Diglykokoll-Ca 100,5 „

25 ccm 1 % Gelatinelösung + 25 ccm $\frac{mol}{10}$ Diglykokoll-Mg 100,5 „

Dass Ca bezw. Mg in den genannten Verbindungen sowie in den ebenfalls hergestellten und darauf untersuchten Salzen der Glycerinsäure sehr fest gebunden sind, wurde dadurch nachgewiesen, dass bei Zusatz von Ammoniumoxalat zu den genannten Ca-Verbindungen sowie bei Zusatz von Natriumphosphat zu den Mg-Verbindungen keine Fällung auftrat.

Aus den vorstehend geschilderten Versuchen ergibt sich also, dass Ca eine stärkere elektrische Ladung besitzt, dass es dementsprechend Lecitin- und Gelatinesol stärker zu entladen bezw. aufzuladen vermag und parallelgehend den Hydratationszustand der genannten Sole stärker zu beeinflussen vermag, als dies beim Mg der Fall ist.

Somit erscheint zunächst sichergestellt, dass Ca und Mg den Ladungszustand von Kolloiden in verschiedener Weise beeinflussen und dass hierdurch Verschiedenheiten in ihrer pharmakologischen Wirkung bedingt werden. Aus der verschiedenartigen Beeinflussung des Ladungszustandes ergibt sich des weiteren auch ein verschiedenartiger Einfluss auf die Peptisation bezw. Dehydratation, also auf den Zustand der Solvatation der Kolloide. Diesen Verhältnissen näher nachzugehen, erschien uns aus verschiedenen Gründen wichtig. Meneghetti (41) hatte nach Zusatz von gelösten Mg-Salzen zu einer kolloidalen, durch Gelatine geschützten Lösung von primären und sekundären $CaCO_3$ eine Vermehrung des dialysablen Ca beobachtet und weiter gefunden, dass einerseits ein Niederschlag von $CaCO_3$ durch Mg wieder aufgelöst, andererseits die Fällung von $CaCO_3$ bei Anwesenheit von $MgCl_2$ verzögert bezw. verhindert werden kann. Ferner bildet nach Zörkendörfer (42) Mg mit organischen Stickstoffverbindungen Komplexsalze von grösserer Haftfestigkeit, als dies Ca tut. Des weiteren konnte er die Befunde von Meneghetti bestätigen und erweitern, wonach die Löslichkeit von Ca-Salzen (Carbonaten und Phosphaten) durch Mg-Salze erhöht wird, sowie zeigen, dass die Fällungsgrenze von Ca-Salzen in Phosphatpuffergemischen durch Mg-Salze nach der alkalischen

Seite verschoben wird. Auf Grund seiner Befunde führt Zörkendörfer die biologische Wirkung der Mg-Salze auf ihre ausgesprochene Neigung, Komplexverbindungen einzugehen, zurück.

So wenig daran gezweifelt werden kann, dass die von Zörkendörfer untersuchten Verhältnisse eine Rolle bei den chemischen und pharmakologischen Wechselwirkungen zwischen Mg und Ca spielen, so wenig vermag die von ihm gegebene Deutung mit Rücksicht auf die chemischen Eigentümlichkeiten der genannten Kationen restlos zu befriedigen: Ca und Mg bilden entsprechend ihrer Stellung im periodischen System noch stark dissoziierte Salze und zeigen kaum Neigung zu Komplexverbindungen (43). Des weiteren zeigen sich aber im chemischen Verhalten von Ca und Mg auch beachtenswerte Unterschiede: Ca ist sehr empfindlich gegen Wasser und geht an feuchter Luft schnell in Hydroxyde über, das Sulfat ist jedoch kaum löslich im Wasser; Mg dagegen hat schon mehr Metallcharakter, bildet in Wasser kaum noch lösliche und viel unbeständigere Hydroxyde und zeichnet sich im Gegensatz zu den Erdalkalien durch die leichte Löslichkeit seiner Sulfate aus. Mit Rücksicht auf die angedeuteten Unterschiede im chemischen Verhalten von Mg und Ca erschien es uns wichtig, ihren Einfluss auf den Lösungszustand einiger Substanzen in möglichst einfachen Modellversuchen zu prüfen.

Ansatz: a) 10 ccm $\frac{\text{mol}}{10}$ Bernsteinsäure + 5 ccm x.

Tropfenzahl bei Zusatz von 1.) 5 ccm aq. dest. = 99

	5 ccm mol.	2,5 ccm mol. + 2,5 aq. dest.	1 ccm mol. + 4 aq. dest.	1 ccm $\frac{\text{mol}}{10}$ + aq. dest.
2. $CaCl_2$	98	98	96,5	95
3. $MgCl_2$	95	95	95	95

Ansatz: b) 10 ccm $\frac{\text{mol}}{10}$ o-Sulfaminbenzoesäure + 5 ccm x

Tropfenzahl bei Zusatz von 1.) 5 ccm aq. dest. = 96,5

	5 ccm mol.	2,5 ccm mol. + 2,5 aq. dest.	1 ccm mol. + 4 aq. dest.	1 ccm $\frac{\text{mol}}{10}$ + 4 aq. dest.
2. $CaCl_2$	98	98	96,5	96,5
3. $MgCl_2$	97	97	96	96

Ansatz: c) 10 ccm $\frac{mol}{10}$ Acid. succinicum + 5 ccm x.

Tropfenzahl bei Zusatz von 1.) 5 ccm aq. dest. = 96

	5 ccm mol.	2,5 ccm mol. + 2,5 aq. dest.	1 ccm mol. + 4 aq. dest.	1 ccm $\frac{mol}{10}$ + 4 aq. dest.
2. $CaCl_2$	99	96,5	98	97
3. $MgCl_2$	96,5	96,5	96	96

Die vorstehenden Versuche zeigen, dass unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen Ca und Mg die Oberflächenspannung von einer Bernsteinsäurelösung erhöhen, und zwar Mg stärker als Ca. In grundsätzlich gleicher Weise äussert sich der verschiedene Einfluss von Mg und Ca bei der Beeinflussung der Oberflächenaktivität einer Lösung von o-Sulfaminbenzoesäure sowie von Succinimidsäure: durch Ca wird die Oberflächenspannung stets stärker erniedrigt als durch Mg. Diese Versuche bilden somit eine an ionendispersen Lösungen gefundene Bestätigung unserer an kolloiddispersen Systemen erhobenen Befunde, wonach lediglich der Lösungs- (Solvatations-) Zustand der entstehenden Ca- bezw. Mg-Verbindungen ihr physikalisches Verhalten beeinflusst.

Zusammenfassung.

Aus den in der Literatur mitgeteilten Befunden geht hervor, dass Mg und Ca sowohl als Antagonisten wie auch als Synergisten wirksam sein können. In eigenen Versuchen wurde folgendes gefunden:

1) Bei pH = 6,67 gärt Hefe bei Zusatz von $MgCl_2$ in $\frac{mol}{10}$ Konzentration stärker als bei einem solchen von $CaCl_2$; bei pH = 9,15 liegen die Verhältnisse umgekehrt. In stärkeren Verdünnungen (Zusatz von $\frac{mol}{100}$ bezw. $\frac{mol}{1000}$ Lösungen) bewirkt $CaCl_2$ sowohl bei pH = 6,67 als auch bei pH = 9,15 eine stärkere Gärung als $MgCl_2$.

2) Im $\frac{mol}{3}$ bis $\frac{mol}{1000}$ Konzentration hat $MgCl_2$ einen fördernden Einfluss auf die Glycerophosphatase der Hefe, $CaCl_2$ einen hemmenden. Bei noch stärkeren Verdünnungen hemmen sowohl $CaCl_2$ wie auch $MgCl_2$ das genannte Ferment.

3) Sowohl $MCCl_2$ wie auch CaCl erniedrigen in $\frac{mol}{300}$ bis $\frac{mol}{3000}$ Konzentration die Oberflächenspannung eines Lecithinsols. Analoge Wirkungen werden auch am Gelatinesol beobachtet, wobei Ca stärker wirkt als Mg.
4) Dementsprechend bewirkt Ca eine stärkere Quellung isoelektrischer Gelatine und dringt schneller und tiefer in das Gelatinegel ein als Mg.
5) Es handelt sich hierbei um Wirkungen der genannten Ionen. Sind diese in nicht dissoziiertem Zustand vorhanden, so werden ihre vorgenannten Wirkungen nicht beobachtet.
6) Ca besitzt eine stärkere positive Ladung als Mg. Dementsprechend beeinflussen Ca und Mg den Ladungs- und damit auch den Solvatationszustand (Peptisation, Dehydratation) von Kolloiden verschieden stark.
7) Auch in ionendispersen Lösungen beeinflussen Ca und Mg den Solvatationszustand in verschiedener Weise.

Literatur.

1. R. Höber: Handbuch der experiment. Pharmakol. III. 215 ff.
2. Wiechmann: Pflügers Arch. 182, 74, 1920.
3. Loeb: Journ. of Biolog. Chem. 34, 74, 1918.
4. Neuschloss: Arch. f. d. ges. Physiol. 181, 17, 1920 187, 136, 1921.
5. Kotte: Wissenschaftl. Meeresuntersuch. NF 17 Nr. 2 Abt. Kiel 1914.
6. Loeb u. Gies: Arch. f. d. ges. Physiol. 93, 246, 1902.
7. Mines: Journal of Physiol. 42, 251, 1911 43, 467, 1912 46, 188, 1913.
8. Trendelenburg: Arch, f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 69, 79, 1912.
9. Mendel u. Benedikt: Americ. Journ. of Physiol 25, 23, 1909.
10. Meltzer: Americ. Journ. of Physiol. 21, 400, 1909.
11. Neuschloss: Arch. f. d. ges. Physiol. 181, 45, 1920.
12. O. Warburg: Zeitschr. f. physiol. Chemie 70, 413, 1911.
13. Hober u. Späth: Arch. f. d. ges. Physiol. 159, 433, 1914.
14. Botazzi: Atti R. Arc, di Napoli 1917.
15. Jendrassik: Biochem. Zeitschr. 144, 520, 1924 148, 116, 1924 162, 207, 1925 171, 296, 1926.
16. J. Schütz: Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. 79, 285, 1916.
17. Hamburger u. de Hean; Biochem. Zeitschr. 24, 470, 1910.
18. Neuschloss: Arch. f. d. ges. Physiol. 181, 45, 1920.
19. Oppenheimer-Matula, Chemie II, 226.
20. Becka: Zeitschr. exp. Med. 67, 253, 1929.
21. B. Kisch: Arch. f. d. ges. Physiol. 221, 474, 1929.
22. E. Pribyl: C. r. Soc. Biol. Paris. 102, 258, 1929.
23. G. Quagliariello: Zit. n. R. 53, 51.
24. Z. Stary u. R. Winternitz: H. S. 182, 107, 1929.
25. C. Fahrig u. L. Wacker: Beitr. path. Anatomie 83, 115, 1929. L. Wacker: Biochem. Zeitschr. 196, 426, 1928.
26. J. Leibowitz: Biochem. Zeitschr. 226, 338, 1930.
27. C. Oppenheimer: D. m. W. Jg. 56, 1967, 1930.
28. R. Willstädter u. W. Steibelt: H. S. 115, 221, 1921.
29. P. Grosser u. J. Husler: Biochem. Zeitschr. 39, 1, 1912.

30. C. Neuburg u. L. Karczag: Biochem. Zeitschr. 36, 60, 1913.
31. G. Embden: Zeitschr. f. physiol. Chemie 113, 138, 1921.
32. J. Lebduska u. F. Cervinka: Cpt. rend. soc. biol. 103, 360, 1930.
33. E. Milheiro: Cpt. rend. soc. biol. 96, 889, 1927.
34. D. Loeser u. A. L. Konwiser: Journ. Labor. a Chim. medic. 15, 35, 1929.
35. S. Lieben: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 144, 51, 1929.
36. S. H. A. Clowes, Journ. physic. chem. 20, 407, 1916.
37. A. D. Hirschfelder u. E. R. Serles: Journ. pharmacol. a exp. Therap. 29, 41, 1926.
38. Pfeiffer u. v. Modelski: H. S. 81, 347 u. 350.
39. R. Labes u. H. Zain: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 146, 63, 1929.
40. L. Michaelis u. P. Roua: Biochem. Zeitschr. 94, 225, 1919.
41. E. Meneghetti: Zit. n. R. 51, 87, 1929.
42. W. Zörkendörffer: Biochem. Zeitschr. 221, 33, 1030.
43. Oppenheimer-Matula: Chemie II, 210.

An dieser Stelle sei es mir erlaubt, Herrn Professor Dr. E. Keeser für manche Anregung und Unterstützung bei meiner Arbeit meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 29. Oktober 1908 wurde ich als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Theodor Nelle in Thale/Harz geboren. Ich besuchte von 1918—1927 das Gymnasium zu Quedlinburg, woselbst ich im März 1927 das Reifezeugnis erlangte. In Freiburg begann ich im Sommersemester 1927 das Studium der Zahnheilkunde; das zahnärztliche Physikum bestand ich am 1. Mai 1929. Seit dem Sommersemester 1929 studierte ich in Rostock und bestand am 27. November 1930 das zahnärztliche Staatsexamen mit „Sehr gut". Die Approbation als Zahnarzt erhielt ich am 2. Dezember 1930.